



TITLE:

脳出血の脳循環, 脳代謝に及ぼす影響に関する実験的研究

AUTHOR(S):

野村, 史郎

CITATION:

野村, 史郎. 脳出血の脳循環, 脳代謝に及ぼす影響に関する実験的研究.
日本外科宝函 1965, 34(5): 1221-1236

ISSUE DATE:

1965-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206528>

RIGHT:

脳出血の脳循環, 脳代謝に及ぼす 影響に関する実験的研究

岩手医科大学外科学第2講座 (指導: 光野孝雄教授)

野 村 史 郎

〔原稿受付 昭和40年6月23日〕

An experimental study on the influence of hypertensive intracerebral hemorrhage on cerebral circulation and metabolism

by

FUMIO NOMURA

From the Department of 2nd Surgery, Iwate Medical College
(Director, Prof. Dr. TAKAO MITSUNO)

Experimental intracerebral hemorrhage was produced by inserting blood clot into the internal capsule of dogs under pentobarbital anesthesia to study cerebral hemodynamics in early stage of hypertensive intracerebral hemorrhage.

During these experiments continuous records of the cerebral blood flow were made using electromagnetic flowmeter.

The cerebral blood gas metabolism was examined using Van Slyke-Neil method in different subjects.

Also, the effects of several treatments, including operative removal of the hematoma, upon the cerebral circulatory disturbance were studied experimentally.

Results were obtained as follows.

1) The blood flow of internal carotid and vertebral artery did not fluctuate in parallel, that is, the former decreased gradually by 36% after 3 hours, the latter, on the other hand, decreased rapidly by 24% immediately after the insertion of clot, and decreased by 38% after 3 hours in slow descent subsequently. The fact is the most significant because there are many vital centers in the vertebral area.

2) Blood pressure dropped to some degree for about 40 minutes after the insertion of clot and there was a temporal restriction.

But finally, dropped by 18% after 3 hours with mild decrease of pulse rate.

3) It is presumed that cerebral blood flow was made remarkable decrease by cooperative action of the impulses of sympathetic nervous system supplying the cerebral vessels, the decrease in cardiac output, the increase in intracranial pressure, a mild drop in blood pressure and local organic lesion, etc.

4) CMRO₂ was decreased by 40% due to a remarkable decrease of CDO₂ 3 hours after the insertion of clot irrespective of increase or decrease of ERO₂. It is considered

that mainly the circulatory metabolic disturbance has been developed.

5) Cerebral blood flow which was decreased by about 40 % of the control value, when the hematoma was removed, re-increased by 20% after an hour.

6) The effects of several treatments upon the cerebral circulatory disturbance caused by intracerebral hemorrhage were investigated experimentally.

The operative removal of hematoma was the best method from the point of relief of the disturbance.

目 次

第1章 緒言

第2章 実験材料および実験方法

第3章 脳内血腫作成による脳循環の変動

第1節 頸動脈血流量

第2節 椎骨動脈血流量

第3節 血圧および脈搏

第4節 脳循環に影響を及ぼす諸因子の検討

第1項 血圧と脳循環

第2項 頭蓋内圧と脳循環

第3項 心搏出量と脳循環

第5節 小括ならびに考按

第4章 脳内血腫作成による血液ガス代謝の変動

第1節 実験成績

第2節 小括ならびに考按

第5章 諸種治療の脳循環に与える影響についての検討

第1節 血腫除去の効果

第2節 薬剤の効果

第1項 塩酸ババペリン

第2項 カリクレイン

第3項 ニコチン酸アミド

第4項 アセチルコリン

第5項 テラプチク

第6項 ノルアドレナリン

第3節 炭酸ガス吸入の影響

第4節 星状神経節切除の影響

第5節 小括ならびに考按

第6章 総括ならびに結語

第1章 緒 言

近年我が国死亡率の第1位を占める脳出血の病態生理、特にその発作直後における脳循環動態の解明は、これが患者を短時間のうちに死にいたらしめる疾患であるだけに重要であるが、その研究は極めて少なく¹⁾²⁾、不明の点が多い。

最近我が国でも光野教授^{3)~5)}らによつて脳出血急性期の外科的治療が始められ、その前途に光明を見出しつつあるが、尚死亡率はかなり高く、且つ片麻痺、言語障害等の後遺症もしばしば発生するものであるの、これら予防および治療のために、脳出血急性期病態生理の究明は極めて重要である。

脳循環の測定に関しては、従来より多くの業績があるが、いずれも Kety, Schmidt の N_2O 法⁶⁾あるいはその変法⁷⁾によつて脳全体の血流量を測定したものが大部分である。この方法は勿論現在では最もすぐれたものとして広く臨床方面に応用されているが、これでは脳血流の変化を連続的に観察することができないので、短時間内の変化や部分的血流変化を捉えることは

できない。最近脳の部位的特異性、特に生命重要中枢の存在する脳幹部の血流量が注目されており、Ingvar⁸⁾は、脳の重症疾患は大抵脳機能の局所障害がその根底となると述べて脳の持つ複雑な機能を推測しているが、循環面においても部位的特異性^{8)~15)}があるために当然のことである。また椎骨動脈血と内頸動脈血は奇形のない限り脳内では混合しないといわれており、従つて解剖学的には連つていても循環はほぼ独立しているもので、さらにこの両者が各種の刺激に対して必ずしも平行して増減するとは限らない⁹⁾。

私もこれらの点に意義を見出し、実験的に脳内血腫犬を作成し、その直後の脳循環を椎骨動脈と内頸動脈にわけて電磁流量計で測定し、また脳代謝面、脳血流障害に対する対策等についても検討し、興味ある知見を得たので報告する。

第2章 実験材料および実験方法

体重12~16kgの雄種成犬を使用して、ペントバルビタールソーダでこれを静脈麻酔し、教室独自の方法¹⁶⁾に従い、凝血細片を内包付近に注入して脳内血腫を作

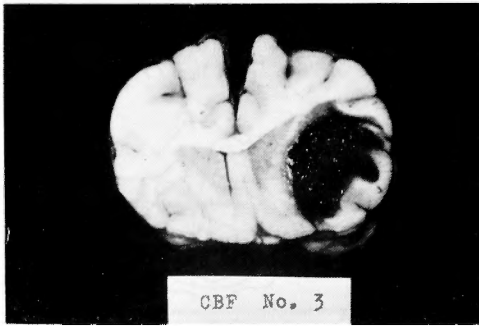


図 1

脳循環測定法

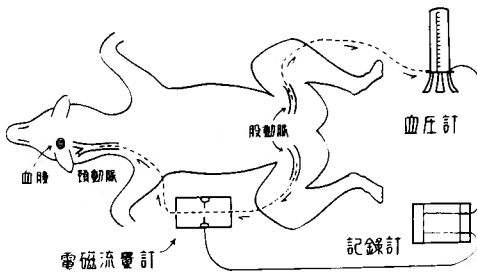


図 2

成し(図1), その前後の経過について頸動脈および椎骨動脈血流量を電磁流量計で測定した。また股動脈に挿入したポリエチレン管を水銀マンノメーターに連結して経時的に血圧と脈搏を同時に記録した(図2)。

血液ガスは血腫注入前と注入後3時間の2回、股動脈血、および横洞(相沢ら)¹⁷⁾より静脈血を採血してVan Slyke-Neilの検圧計を使用し、動脈血pHは堀場製作所の微量pHメーターで測定した。尚測定した脳循環諸量の算出には、 N_2O 法を使用したKety、相沢らの方法を採用したが、血流測定が電磁流量計のため少し趣が異り、

$$\text{脳血流量 (CBF)} = \text{ml/sec}$$

$$\text{脳酸素消費量 (CMRO}_2\text{)} = (A - V)O_2 \times \text{CBF ml/sec}$$

$$\text{脳酸素供給量 (CDO}_2\text{)} = \text{AO}_2 \times \text{CBF ml/sec}$$

$$\text{脳酸素摂取率 (ER}_{O_2}\text{)} = \frac{\text{CMRO}_2}{\text{CDO}_2} = \frac{A - VO_2}{\text{AO}_2}$$

となり、CBF, CDO_2 , CMRO_2 , ER_{O_2} について得られた数値の表示は、血腫注入前値を100とし、その後の経過は百分率で表わした。

次に解除実験としては、脳血流を測定しながら血腫を注入し、さらにそれを除去することは技術的に甚だ困難であるため図3のようなバルーンを使用して血腫

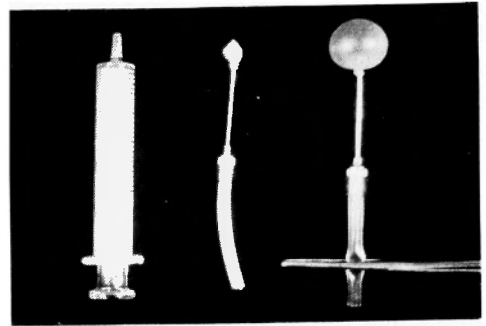


図 3

と同じように内包部に挿入し、その中に水を注入して血腫と同じ影響(血腫注入と記す)を脳に与え、約2時間放置して脳血流が減少したところで水を吸引除去して血腫除去(解除と記す)と同じ意味をもたせて血流回復状態を観察した¹⁶⁾。

実験終了時に脳を剖検して、肉眼的変化および一部組織学的検索を行なった。

第3章 脳内血腫作成による脳循環の変動

電磁流量計回路の抵抗により測定中当然血流量の自然減少が予想されるのであるが、その程度を知るために5頭の正常犬について脳血流量を測定した結果、3時間で平均19.47%の血流減少を認めた(図4)。その

電磁流量計による頸動脈血流量(正常犬)

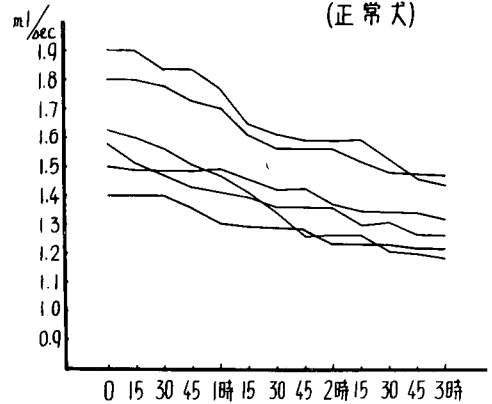


図 4

ため以後の血流測定にはこれを考慮して15分毎の血流量をチェックして夫々の点で修正を加えた。

第1節 頸動脈血流量

頸動脈血流量は、血腫注入直後より徐々に減少しはじめ、1時間45分で平均32.0%の減少を示し、以後3

脳内血腫犬の椎骨動脈血流量
(電磁流量計による)

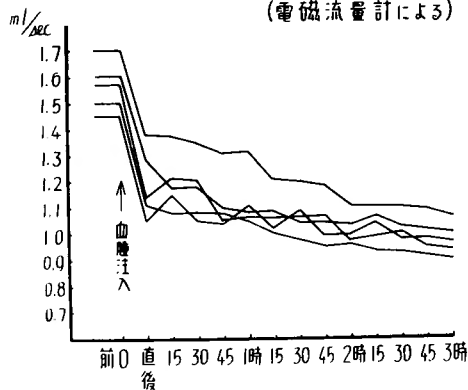


図 5

時間迄ゆるやかに減少し、3時間で平均36.5%減少した(図5)。外頸動脈を結紮した場合には、結紮しない場合よりも血流量がやや減少したが、ほぼ同じ傾向を示した。

第2節 椎骨動脈血流量

椎骨動脈血流量は、血腫注入直後急激に平均23.9%減少し、それ以後漸減しつつ3時間で平均38.1%減少した(図6)。

脳内血腫犬の頸動脈血流量
(電磁流量計による)

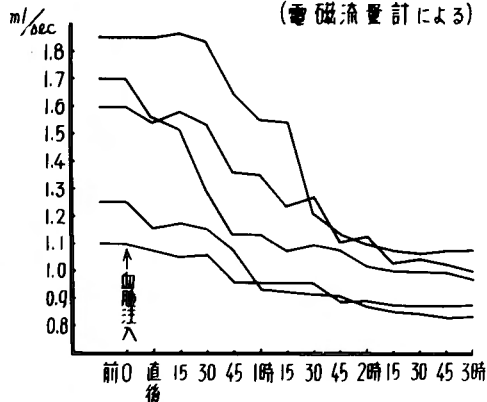


図 6

第3節 血圧および脈搏

血圧は血腫注入直後より約1時間にわたって前値より10~20mmHg下降したが、1時間ないし1時間半ではほぼ前値に復する傾向があつた。しかしその後再び徐々に下降し、3時間で平均18%下降した(図7)。

脈搏は、前値180が血腫注入後より徐々に減少し、ほぼ直線的に3時間で平均140となつた(図8)。

脳内血腫犬の血圧の変化
(水銀マンノーターによる)

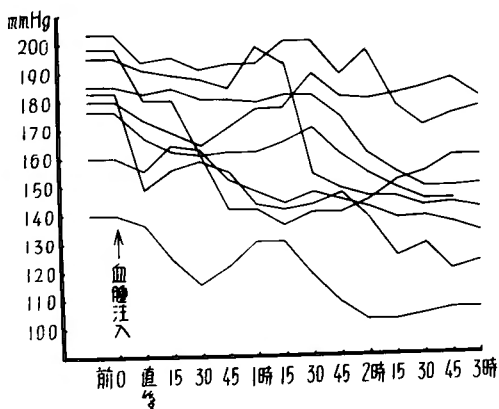


図 7

脳内血腫犬の脈搏の変化

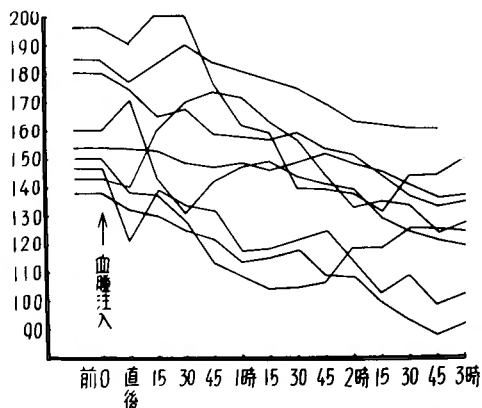


図 8

第4節 脳循環に影響を及ぼす諸因子の検討

脳血流量の減少に関与する諸因子の影響を調べるため次の実験を行なつた。

第1項 血圧と脳循環

クロルプロマジン 0.8mg/kgを静注後血圧は15%低下したが、脳血流量には殆んど影響がなかつた(図9)。しかし3mg/kgの大量を静注した後は、血圧は70%下降し、頸動脈血流量は30%、椎骨動脈血流量は18%減少した(図10)。

第2項 頭蓋内圧と脳循環

大槽内に生理食塩水を徐々に注入して髄液圧を上昇させたが、図11のように髄液圧が、250~300mmH₂Oとなつて脳血流量は減少し始め、さらに400mmH₂O迄上昇させたところ脳血流量は40%減少した。

ワロルアロマジン 0.0mg/kg 投与による
脳血流量の変化

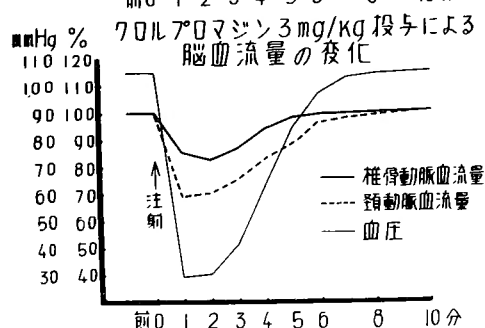
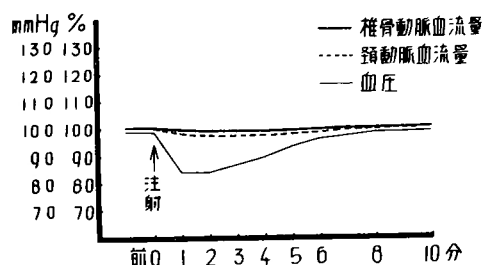


図 9, 10

大樽内生理食塩水注入による
髄液圧上昇と脳血流の関係

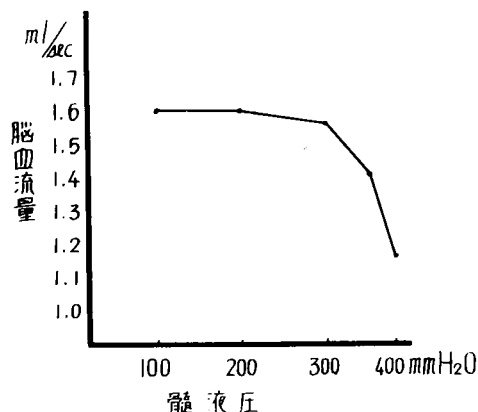


図 11

第3項 心搏出量と脳循環

Desacetyl-lanatoside C (セジラニド) 0.02mg/kg を静注したところ、心搏出量は20%増加し、脳血流量は10%増加した(図12)。

第5節 小括ならびに考按

以上のように大脳内包付近に血腫を注入すれば、頸動脈血流量はその後徐々に減少しながら3時間で平均

セジラニド 0.02mg/kg 静注による
心搏出量と脳血流量との関係

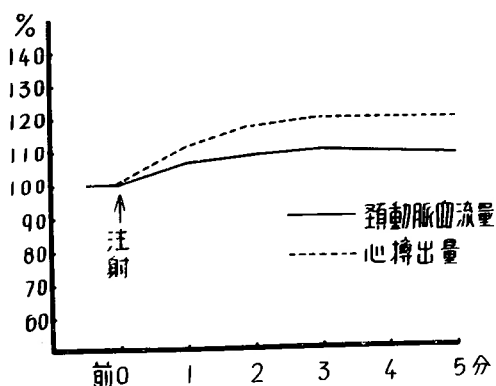


図 12

36.5%減少した。しかし 椎骨動脈血流量は血腫注入直後急激に23.9%減少し、その後漸減しつつ3時間で平均38.1%減少した。

一般に脳血流量を左右するものとして次の因子が考えられている。

- 1) 血圧
- 2) 頭蓋内圧
- 3) 自律神経、特に交感神経の影響
- 4) 心搏出量
- 5) 血液の化学的因子
- 6) 血液粘稠度
- 7) 局所の器質的变化
- 8) 諸種薬剤およびホルモンの影響

以上の各項目について実験結果より検討を加えてみたい。

1) 血圧と脳循環

血圧と脳循環の関係について臨床的には殆んど相関がないというものが多い^{18)~22)}。私の実験で脳血流量は、血圧が軽度には減少せずに、血圧が高度に下降した場合にのみ減少したが、その程度は血圧下降に比べて軽度であつた。Shenkin²³⁾ は血圧が正常の1/2に下降する迄、脳血流量は血圧にあまり影響されないと述べている。その理由は Adam²⁴⁾ もいうように、血圧下降が軽度の時は脳の血流障害を除去しようとする血管運動神経の調整機能によつてそれが充分代償されるが、血圧下降が高度になればその代償が不十分になって脳血流量も減少するものと考えられる。

さて私の実験の血圧変動をみると、血腫注入直後からごく軽度の下降をみた。脳血流量が減少すると延髄

の血管運動中枢の比較的乏血のために中枢が興奮し、神経性体液性機序により血圧が上昇するというが^{24)~26)}、私の実験で血圧はむしろ下降した。血腫を注入した場合の髄液圧の変動につき教室葛、早乙女の実験¹⁶⁾では注入直後上昇したが、一般にこの場合には脳血流量を減少させないように、代償的に血圧は上昇傾向を示すのであるが、血圧はかえって下降した。一般に血圧は心搏出量と末梢血管抵抗に影響されることが多い²³⁾のであるが、教室小野²⁷⁾の実験で、血腫注入後心搏出量は3時間で25%減少している、私の実験での血圧下降の主要原因はむしろ心搏出量の減少と考えられる。他方岡嶋²⁸⁾が橋、延髄、視床部等脳幹各部の刺激や切断による血圧の上昇、下降を詳細に報告しているように、私の実験でもこれら中枢部を広くに圧迫している、そのための血圧下降も考えられる。

いずれにしても私の実験では、血腫注入後3時間で血圧は僅か18%しか下降していないので、血圧下降が脳血流量約40%減少の主因とは考えられない。

2) 頭蓋内圧と脳循環

脳圧と脳血流量との関係は、一般に脳圧が上昇すれば脳血流量が減少し、反対に脳圧が下降すれば脳血流量が増加すると考えられるが、このような逆相関がみられないというもの²⁹⁾もある。諸家の報告^{25)30)~33)}によれば、脳圧が上昇して300~400mmH₂Oに達する迄は血圧が代償的に上昇して、多少増大した脳血管抵抗にうちかち、脳血流量を正常に維持するといわれており、私の実験でもこれを証明した。しかし脳血流量減少のない時期でも諸家のいう血圧の代償的上昇は著明にはみられなかつた。その原因としては相沢もいつているようにおそらく麻酔の深さが影響しているものと思われる。

私の実験で大槽内に生理食塩水を注入し、脳圧を250~300mmH₂Oまで上昇させると脳血流量は減少しはじめ、400mmH₂Oで脳血流量は40%減少した。一方血腫を注入した場合の脳圧の変動については教室葛、早乙女らの実験¹⁶⁾で解るように、血腫注入直後前値の約4倍位に上昇し、その後は約2倍の高さで経過するものと、一度下降した後再び上昇してくるものがある。これが脳血流量減少に関与しているのであろうということは容易に考えられるが、血腫注入約3時間後には脳圧が約250mmH₂Oに下降してきたにも拘らず、脳血流量が益々減少しているので、脳圧と脳血流量との相関は著明でなく、従って脳血流量減少の原因がすべて脳圧の上昇によつていとは考えられない。

3) 神経性因子、特に交感神経の影響

脳血管の機能的変化をつかさどるのは主として自律神経である。脳血管は身体他部の血管に比べて神経性要因に対する反応が弱いといわれるが³⁴⁾、一般に頸部交感神経刺激に際して脳血管が収縮し、反対に遮断時に拡張するということは多くの研究者²²⁾³⁵⁾によつて確められている。他方脳幹部に血管運動中枢、呼吸中枢、神経体液中枢等の重要中枢が存在しているので、それら中枢は私の血腫注入実験で急速に圧迫され、脳循環も何らかの形で影響されるであろうと思われる。即ち血腫が血管運動中枢を圧迫するため、頸部交感神経が緊張(刺激)状態となり、Mchedlishvili³⁶⁾のいう血管周囲神経叢を介して支配下の血管を収縮させ、血流量を減少させるものと思われる。後に述べる私の実験では、血腫注入によつて減少した脳血流量が、星状神経節を切除することによつて8%の増加を示した。また教室堀江の骨窓法による脳軟膜血管の観察でも同様に内包部への血腫注入により血管は徐々に収縮し、次いで星状神経節を切除すると再び拡張してくることが観察されている。これらのことを考えあわせて、いわゆる神経性因子、即ち頸部交感神経緊張状態が脳血流減少にある程度関与しているものと推察される。

4) 心搏出量の影響

一般に心搏出量と平行して脳血流量も変動するといわれており^{37)~39)}、私の実験でもこれを確めているが、心搏出量増加の度合に比べて脳血流量の増加は少なかつた。Shenkin²³⁾も、心搏出量は正常の1/3以下に減少してはじめて脳血流量に影響するといつているが、これは生体が常にその適応現象により、生命維持に重要な部分には充分送血する働きがあるため、脳の血流量が比較的良好に保たれるものと思われる。

教室小野の実験では、血腫注入後3時間で心搏出量は25%減少しており、脳が普通通り心搏出量の約16%の血流を受けるものとしても⁴⁰⁾、脳血流量減少は約25%にとどまる筈であり、生体適応現象を考慮すると、その減少度はさらに軽度であろう。従つて私の実験での脳血流量約40%の減少は、心搏出量減少のみによつて起つたものではないと思われる。

5) 血液化学的因子の影響

Wolff⁴¹⁾は、脳血管の収縮、拡張は静力学的圧よりも血液の化学的因子がより重要であるといい、またPatterson⁴²⁾は脳血流量は炭酸ガスの脳血管拡張作用により増加するが、それには閾値があるといつている。一般に血中炭酸ガス含有量の増加が脳血流増加をきた

し、しかもこれは血中酸素含有量やpHに比べて脳血管に作用する度合いが大きいといわれる^{41)~44)}。しかし後に述べるように私の血腫注入実験で、血中炭酸ガス含有量は増加しているのに、炭酸ガス含有量は本実験での脳血流量減少因子には全く関係ないものである。

6) 血液粘稠度の影響

血液粘稠度の増加が血流抵抗を増し、血流量を減少させることは周知の通りであるが、私の実験では、電磁流量計回路の凝血を防ぐためにヘパリンを使用し、途中も追加使用したので、この検討は困難である。一方血腫注入後3時間目のHt値は僅かに上昇しているのに、血流減少への関与が否定はされないが、Ht値上昇の程度からみて脳血流量には殆んど影響を与えていないと考えてよいであろう。

7) 局所の器質的变化の影響

動脈硬化、神経梅毒等が原因となる動脈壁の変化、内腔の狭窄あるいは動静脈瘤等、臨床的にはかなり問題となるが、私の実験では健康成犬を用い、しかも実験前後を比較検討したので、これらの問題は除外して差支えない。また注入した血腫が脳幹部を圧迫することによつて他の神経性因子、化学的因子その他諸因子に大きく影響することを考えると、本実験で血腫の圧迫による血管腔の変化等局所の器質的变化の影響のみをとりだして論ずることは困難である。

8) 諸種薬剤、ホルモンの影響

治療の項で述べる。

以上を要約すると、血腫注入3時間後、脳血流量が

約40%も減少した原因は上に述べた個々の因子によるとは考えられず、おそらく脳血管に関係している頸部交感神経の作用、心搏出量の減少、頭蓋内圧の上昇および血腫の圧迫による器質的变化、さらに血圧下降、血液粘稠度の増加等多くの因子が相働いたためと思われる。しかしこの血腫実験にみる脳血流量の変化は単なる頭蓋内圧亢進時の血流量変化と著しく趣きを異にしており、それは血腫を内包部に注入したために特異的な変化をきたしたものである。そしてこれは血腫が脳幹部を圧迫して血管運動中枢に影響を及ぼすため、頸部交感神経が緊張状態となり、その節後線維を介して脳血流量を減少させるものと推定される。

椎骨動脈血流量の血腫注入直後急激な減少は、臨床例における意識障害の一因とも考えられ^{45)~47)}、極めて重要な病態である。この原因は、血腫による物理的影響が頸動脈より大きいとも考えられる。内頸動脈周囲神経叢は主として上頸神経節からの節後線維をうけて、椎骨動脈のそれは星状神経節からの節後線維をうけている。他方注入した血腫は部位的に内頸動脈領域よりも椎骨動脈領域に多くかかっているため、節後線維を介して起る頸部交感神経節刺激は、上および中頸神経節よりも星状神経節において最も著しいと推察される。このように星状神経節がより強く刺激されるので、大部分がそれに支配される椎骨動脈は、頸動脈よりも強く収縮すると考えられる。

以上のことから血腫注入直後椎骨動脈血流量が、急激且つ高度に減少するという推定も可能であろう。

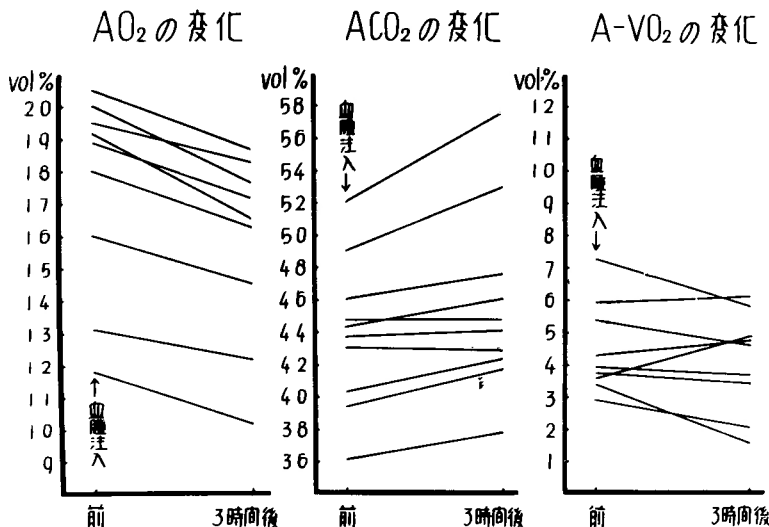


図 13

図 14

図 15

第4章 脳内血腫作成による血液ガス代謝の変動

第1節 実験成績

動脈血酸素含有量は、血腫注入前平均 17.4 vol %であつたが、血腫注入後3時間で平均 15.7 vol %と 9.77 %減少し (図13)、炭酸ガス含有量は血腫注入前平均 42.6 vol %であつたが、血腫注入3時間後平均 41.7 vol %となり、平均 4.93 %増加した (図14)。動静脈血酸素較差は一定の傾向がなく、軽度の増加、不変、軽度の減少を示すものがあつた (図15)。

酸素供給量は血腫注入3時間後平均 42 %減少し (図16)、酸素消費量は平均 40 %減少した (図17)。酸素摂

取率は一定の傾向を示さなかつた (図18) が、おおよその傾向としては動静脈血酸素較差増加群および変動の少ない群 (平均 8 %増加) での酸素摂取率は 28 %増加し、動静脈血酸素較差減少群 (平均 28 %減少) での酸素摂取率は 23 %減少した。

血液 pH は、血腫注入3時間後、前値に比べてやや低値を示した (図19)。

第2節 小括ならびに考按

脳代謝の変動を定量的にみるのは酸素消費量の測定が最もよいことは周知の通りであるが、脳代謝障害の機転について相沢⁴⁸⁾は

- 1) 脳細胞への酸素および栄養供給の障害
- 2) 脳の細胞内代謝過程の障害

酸素供給量の変化

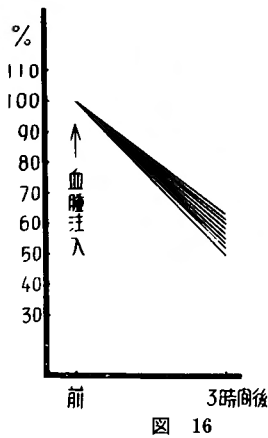


図 16

酸素消費量の変化

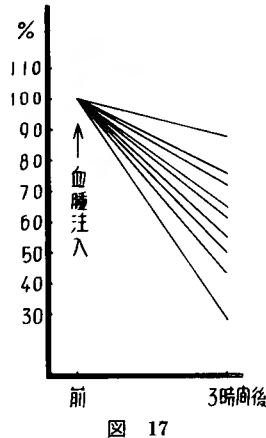


図 17

酸素摂取率の変化

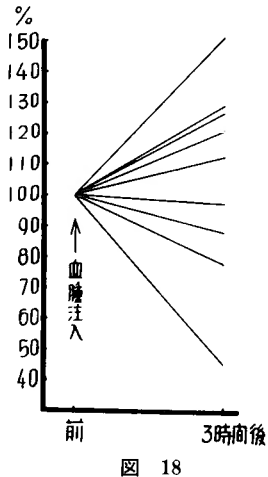


図 18

動脈血 pH の変化

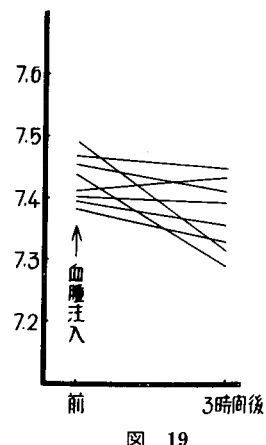


図 19

が主なものであるとし、酸素摂取率の変動をもつて代謝障害機転解明の足がかりとした。

私の実験成績では、全例に酸素消費量の減少を認め、明らかに脳代謝障害がうかがわれた。特に血腫の位置、脳血流減少度合からみて椎骨動脈領域、即ち脳幹部の酸素消費量の減少が皮質部に比べて著しいと推察される。酸素消費量減少の原因が上記 1) によるか 2) によるか、さらに 1) と 2) の両方が関係しているのかを酸素摂取率より検討した。

先ず酸素供給量について検討してみる。

私の実験で、血腫注入 3 時間後、動脈血酸素含有量は平均 9.77% 減少し、炭酸ガス含有量は 4.93% 増加した。これは教室小野のメタプレーターによる実験成績からわかるように、血腫が脳幹部を圧迫したため、呼吸中枢にも悪影響を及ぼし、その結果呼吸障害が起るため、動脈血中酸素含有量が減少したものと思われる。

Fazekas⁴⁹⁾ は酸素供給量に関する因子として

- 1) 動脈血中酸素含有量
- 2) 脳血流量
- 3) 毛細管より細胞への拡散状態

をあげているが、それらの障害が長期間に及ぶと、脳細胞は非可逆性変化におちいる。私の実験でも前述のように動脈血酸素含有量が減少し、且つ脳血流量が約 40% も減少したため、酸素供給量は著明に減少した。従つて脳は高度の低酸素状態、即ち脳代謝障害を起し、脳出血の病態生理に重大な結果を招来することは容易に想像できる。

次に私の実験で酸素摂取率に増加、減少の 2 群があつた。増加例は、血腫注入の結果脳血流量、ひいては酸素供給量の減少が高度なため、生体防禦反応として脳細胞機能が亢進して盛んに酸素を利用しようとしても、なお且つ酸素消費量が減少しているものと考えられる。相沢¹⁾、新²⁾も臨床例で、脳出血昏睡時における酸素摂取率増加例を報告している。他方、酸素摂取率減少群は、量および酸素濃度を減じた血液が脳にいき、しかもそれを利用する脳細胞の機能障害のために、酸素消費量が正常時の 11% にも減少したものである。このような場合は特に極めて危険な状態といえる。

私の実験で、脳血流量については椎骨動脈、頸動脈を別々に測定したが、血液ガス分析は脳全体の平均値であるので、脳幹部と皮質とに分けて別々にこれを論ずることはできない。しかし教室小島⁵⁰⁾の実験による

脳皮質および視床部の酸素電極法での成績からは、後者が前者に比べて、より histotoxic anoxia におちいつているといふので、これは私の実験で椎骨動脈血流量が頸動脈血流量より早期に高度に減少するという成績とあわせ考え、脳幹部代謝障害の高度であることが想像される。

要するに私の実験における脳代謝障害は、脳血流量障害に起因する酸素供給量の減少、即ち循環性代謝障害が主体である。しかし大血腫が脳幹部を圧迫して低酸素状態が 3 時間続くと、血腫周辺部は勿論、中には遠隔部の脳細胞も徐々におかされると考えられ、脳細胞内代謝障害もその一端をになつているとみるべきであらう。

第 5 章 諸種治療の脳循環に与える影響についての検討

第 1 節 血腫除去の効果

血腫注入後 2 時間で椎骨動脈血流量は 61%、頸動脈血流量は 67% に減少したが、その後血腫を除去すると血流量は両動脈共に急速に増加し、1 時間後には椎骨動脈、頸動脈血流量共に血腫注入前の 78% に迄回復した (図 20, 21)。

第 2 節 薬剤の効果

第 1 項 塩酸ババペリン

正常犬を用いて電磁流量計で脳血流量を測定しながら、塩酸ババペリン 2 mg/kg を静注した。静注後 1～2 分で椎骨動脈血流量は平均 60%、頸動脈血流量は平均 40% 増加し、ほぼ 10 分以内で旧値に復した。しかしこの時の血圧変動は軽度で、静注直後脳血流量とは反対に血圧は 1～2 分間下降する傾向があつた (図 22)。

椎骨動脈血流量(血腫作成及び解除実験)

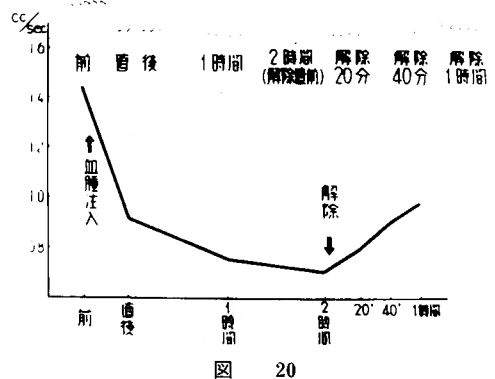


図 20

脳内血腫解除実験(バルーン法)

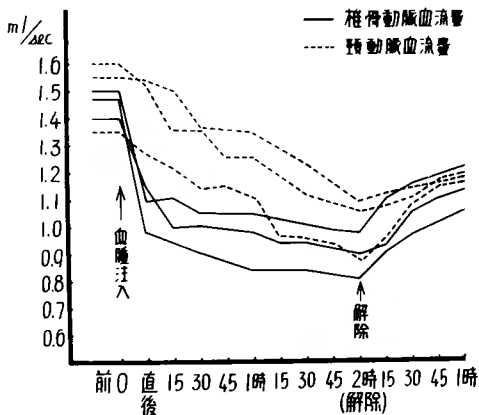
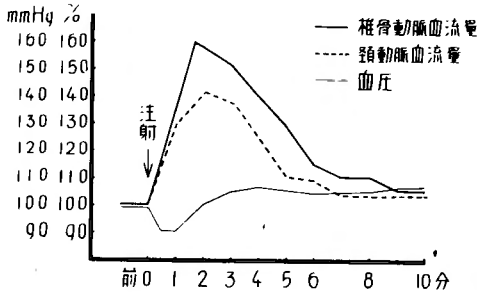


図 21

塩酸ババペリン(正常犬)



塩酸ババペリン(脳内血腫犬)

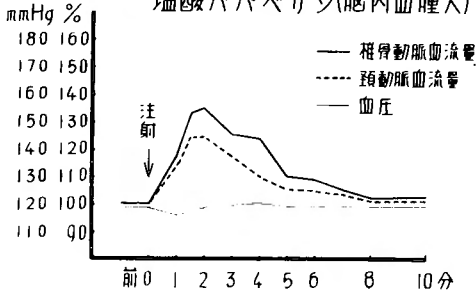


図 22, 23

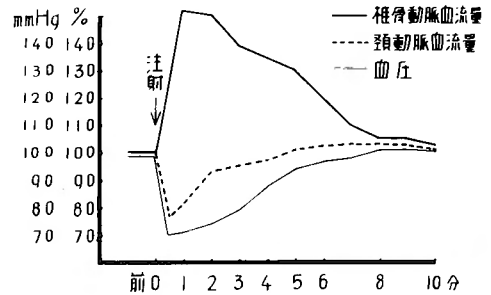
血腫注入後2時間を経て血流量が減少した犬に、同じように塩酸ババペリンを静注した場合も、頸動脈血流量は注射前値より平均25%、椎骨動脈血流量は平均35%いずれも増加した(図23)。

第2項 カリクレイン

カリクレイン 0.5 BU/kgを静注したところ、その直後血圧は30%低下し、それと共に頸動脈血流量は25%減少した。そしてその後は約5分で旧値に復し、以後

はやや増加の傾向を示した。しかし椎骨動脈血流量は初期の血圧下降にも拘らず減少せず、静注後1~2分で55%の血流増加を認め、約10分で旧値に復した(図24)。

カリクレイン(正常犬)



ニコチン酸アミド(正常犬)

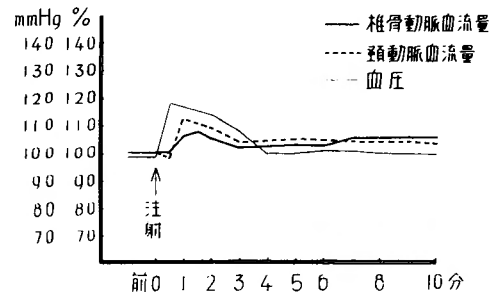


図 24, 25

第3項 ニコチン酸アミド

ニコチン酸アミド剤としてナイクリン 1 mg/kgを静注直後血圧は20%上昇したが、注射後30秒~1分で頸動脈血流量は12%、椎骨動脈血流量は6%増加した。その後血圧は約4分で旧値に復したが、脳血流量は10分以上にわたって僅かながら増加の状態を続けた(図25)。

第4項 アセチルコリン

アセチルコリン 3 mg/kgを静注したところ、その直後血圧は47%急下降し、それと共に頸動脈血流量は45%、椎骨動脈血流量は43%減少したが、約8分で血圧と共に旧値に復し、その後はほぼ前値同様に経過した。同量を皮下注射した場合も、その直後血圧が32%下降し、頸動脈血流量も32%減少した。1時間後にも旧値に復さなかつた。

一方 0.1 mg/kgを皮下注射したところ、その後約20分間にわたって血圧は16%下降したが、脳血流量は約1

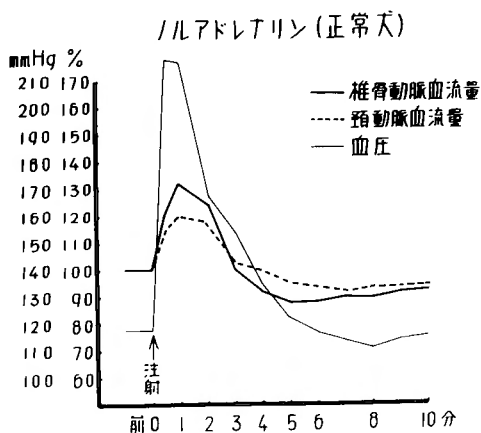
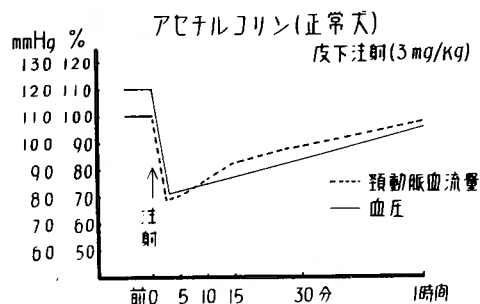
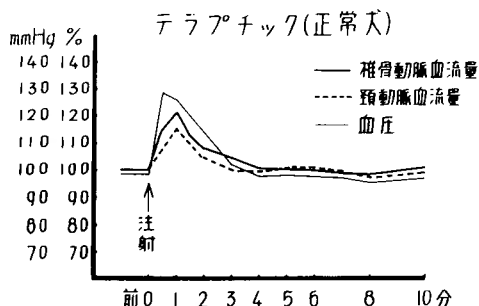
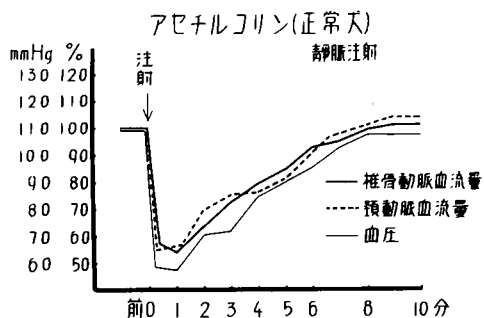


図 29, 30

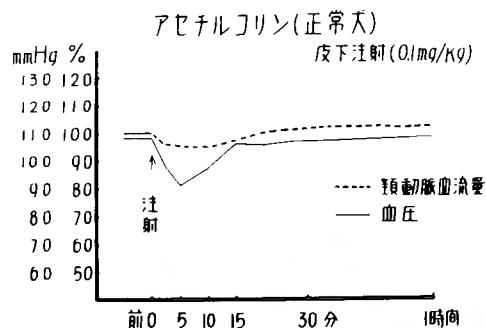


図 26, 27, 28

時間の経過中有意的な変動を示さなかつた(図26, 27, 28)。

第5項 テラプチック

テラプチック 0.1cc/kgを静注直後血圧は30%上昇し、それと共に頸動脈血流量は15%、椎骨動脈血流量は20%増加したが、約3分後には旧値に復し、その後は比較的安定した経過をとるものと、やや減少したものとがあつた(図29)。

第6項 ノルアドレナリン

ノルアドレナリン 0.05mg/kgを静注後は、20秒で血圧が85%急上昇したが、頸動脈血流量は20%、椎骨動脈血流量は32%増加したに過ぎず、しかも3~4分で旧値に復し、以後は軽度の減少を示した(図30)。

第3節 炭酸ガス吸入の影響

5%の炭酸ガスを吸入させ、正常犬および脳内血腫犬の脳血流量の変動を観察した。正常犬では吸入開始後7~10分で頸動脈、椎骨動脈共に血流量は20%増加したが、血腫注入により既に血流が減少しているものでは頸動脈血流量は10%、椎骨動脈血流量は7%の増加を示したに過ぎなかつた(図31, 32)。

5%炭酸ガス吸入(正常犬)

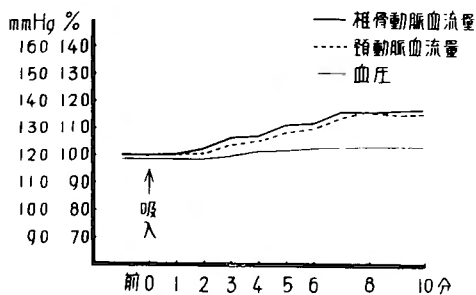


図 31

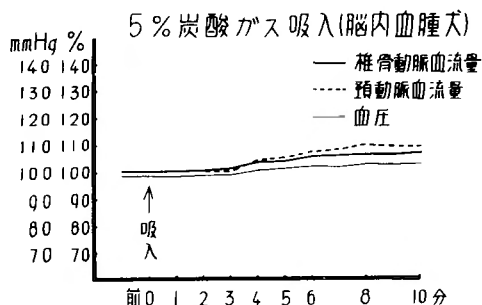


図 32

第4節 星状神経節切除の影響

正常犬の脳血流量を測定しながら、あらかじめ露出しておいた両側星状神経節を切除した。これによつて血圧には有意の変動がなかったが、切除後10~30分で脳血流量は平均10.2%の増加をきたした。血腫注入犬についても同様の傾向があり、平均8.5%増加した(図33, 34)。

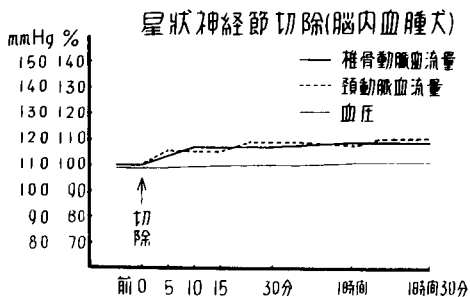
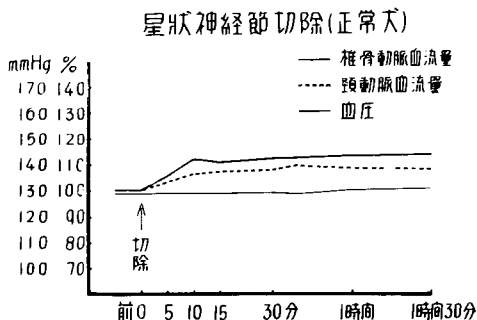


図 33, 34

第5節 小括ならびに考按

1. 血腫除去手術

血腫除去手術は1903年 Cushing⁵¹⁾ によりはじめられ、我が国でも1960年以来光野教授^{3)~5)}らによつて盛んに行なわれるようになったが、脳出血に際して重要中枢を圧迫している血腫を除去してやれば、種々の面

で病態生理が有利に展開することは容易に想像される。このうち私は特に脳血流に対する影響を検討した。即ち内包付近に血腫を注入して、脳血流が減少した2時間後に血腫を除去したところ、その1時間後脳血流は約20%増加した。脳血流改善策としての他の方法は、時期的に、あるいは適用範囲に制限があり、且つその効果が一時的であるのに反して、本法は永久的効果を有し、さらに発作直後にも行なえるので最良の方法である。この脳血流の改善は、脳代謝とも密接な関係があり、種々の病態を著しく改善させるので、血腫を除去する外科手術の意義を最も端的に現わしたものである。

2. 薬剤の効果

高血圧性脳出血の場合は、多く高血圧があるので、血圧をさらに上昇させる薬剤はむしろ禁忌である。従つて脳の修復のためには、血圧を上昇させずに脳血流を増加させる薬剤または処置が望ましい。

諸家^{38)~52)~57)}により脳血流の増加と脳血管抵抗の減少が確かめられている塩酸ババペリンは、正常犬では勿論、血腫を注入して脳血流の減少した犬に使用した場合にも効果があつた。しかもこれは血圧という静力学の力を借りずに直接脳血管平滑筋を弛緩して脳血流を増し、且つ生命重要中枢の存在する脳幹部を支配する椎骨動脈血流量を著しく増加させる点で甚だすぐれたものである。

細動脈、毛細血管の拡張をきたすというカリクレインを静注した場合、頸動脈血流量は減少したが、椎骨動脈血流量は血圧の下降にも拘らず増加した点から考えて、血圧の初期下降を考慮するならば、脳循環障害に使用して有効な薬剤である。

ニコチン酸アミドの脳血管に与える影響については諸家^{58)~60)}によりまちまちであるが、私の実験成績から考えて、脳血流に対して有利に作用することは確かである。脳血管障害のどの時期にも使用しうるものと考えられる。

アセチルコリンの脳血管に及ぼす作用についてはWolff⁴¹⁾の詳細な報告をはじめ多くの業績²¹⁾⁶¹⁾⁶²⁾があり、その殆んど全部が脳血管の拡張、脳血流量の増加を認めている。私の成績では、大量を静注あるいは皮下注射した場合、脳血流量は高度に減少した。これは血圧の高度下降による受動的なものと考えられる。一方少量を皮下注射した場合、初期に血圧が下降したが脳血流量は約1時間の経過でも有意の変化を示さなかつた。

テラブチクやノルアドレナリン静注による脳血流の初期増加は、血圧の上昇による受動的増加と考えられ、しかも以後は却つて減少したので、脳血管障害、特に脳出血に際しての使用は好ましくない。

3. 炭酸ガス吸入の影響

動脈血中炭酸ガス含有量の増加によつて脳血管が拡張することは、古く Bronk⁶³⁾ら以来多くの研究者⁷⁾³⁹⁾44)64)65))によつて証明されている。これを脳血管障害患者に応用して脳血行改善を図つた報告も多く¹³⁾⁴²⁾⁶⁶⁾, Patterson⁴²⁾は、2.5%炭酸ガス吸入では脳血流量は変化せず、3.5%炭酸ガス吸入では血圧に殆んど変化なく脳血流量を約10%増加させるといい、脳血管障害に起因する脳血流減少の治療に有効であることを述べている。私の実験では、5%炭酸ガス吸入により、正常犬では18%の脳血流量増加があり、血腫を注入した場合、正常犬に比べてその効果が現われにくかつた。Novack⁶⁵⁾は動脈硬化がない場合には5%炭酸ガス吸入によつて約50%の脳血流増加があるが、動脈硬化がある場合には約25%しか脳血流量は増加しないといつていたので、脳出血患者の殆んど全部が動脈硬化を有していることを考えると、この臨床使用は動物実験の成績よりもさらに効果が少ないものと考えなければならず、大きい期待はかけられないと思われる。しかし正常犬で比較的高度の血流増加があるので一応試みるべき治療法であろう。

4. 星状神経節切除の影響

脳卒中発作により反射的に脳血管痙攣が起り、これが長く続くと脳が虚血状態となり、実際の器質的病変よりも広汎に脳組織が機能障害におちいる可能性がある²⁰⁾。そのため頸部交感神経を遮断してこれを緩解し、脳血流の改善を図るわけであるが、脳出血に対しては出血の増強あるいは再出血の危険もあるので³⁴⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾、従来は脳血管痙攣、脳塞栓の軽症新鮮例に著効あるものとされてきた⁶⁹⁾。しかし他方脳血管障害患者に本法を行なつても脳血流量、脳血管抵抗に著変をきたさないというもの³⁹⁾⁵²⁾⁷⁰⁾、一方両側星状神経節切除によつて約20%の脳血流増加を認めたもの⁷¹⁾もある。臨床症状からみた場合、Mackey⁷²⁾らは脳出血を含む脳卒中発作数分後に星状神経節遮断を行なつて、数時間のうちに症状の著明な改善を認め、また Ruben²⁰⁾、Amyes⁶⁹⁾らも本法の有効性を確めている。村上⁷³⁾は脳出血発作間もない運動麻痺に対する交感神経遮断手術は有効であるが、遠隔成績はこれを行なわなかつたものと変らないと述べ、Denny-Braun⁷⁴⁾は発作30分以内

の危篤状態で行なつても殆んど効果がなかつたという。しかし私共の教室の臨床経験でも本神経節遮断は脳血管障害患者に対して有効性が認められ、私の実験成績でも正常犬は勿論、血腫注入犬でも軽度ながら脳血流の増加をみており、前に述べた教室堀江の実験とも考えあわせてその有効性を証明した。また本法は中枢性肺水腫の予防にも有効であるので⁷⁵⁾、発作後ある程度時間を経てからならば、大いに使用されるべきものである。

以上要するに塩酸パバペリンをはじめとする脳血管拡張剤、星状神経節切除、5%炭酸ガス吸入等、夫々脳血流に対してある程度の効果はあるが、すべて一時的であるので、それが脳に対する悪循環を断つという意味では有効であるが、その時期と適用範囲を考えた場合、血腫除去手術が最もすぐれており、これに前述の種々の処置を併用すれば、さらに好結果が得られることは明らかである。これらの点から私共の教室で行なつている脳出血の外科的治療が脳循環面から考えても理にかなつた治療であり、今後大いに推奨さるべきものである。しかし出血によつて一旦循環障害におちいつた脳は、たとえ血腫除去手術が行なわれても循環障害が発作前にまで完全には復し難く、さらに循環障害より脳細胞の障害、ひいては脳機能障害を後遺するので、脳循環を増進させ、脳細胞の機能をできるだけ早く発作前の状態にまで復させる対策が必要である。この意味において塩酸パバペリン、カリクレイン、ニコチン酸アミド、5%炭酸ガス吸入、星状神経節遮断術等は意義あるものと考えられる。

第6章 総括ならびに結語

脳出血直後の病態生理、特に脳循環動態を究明するために脳内血腫犬を作成し、頸動脈および椎骨動脈血流量の変動を電磁流量計で測定し、脳の血液ガス代謝についても検討した。さらに脳出血に起因する脳循環障害に対し、血腫除去手術をはじめとして、脳血管に作用する薬剤、5%炭酸ガス吸入、星状神経節切除等がいかに影響するかを検討した。その結果次のような結論を得た。

1) 犬の脳内に血腫を注入すると、脳血流量は高度に減少するが、頸動脈と椎骨動脈の血流動態は異なる。即ち頸動脈血流量は血腫注入後徐々に減少しつつ3時間で平均36%減少したが、椎骨動脈血流量は血腫注入直後急激に平均24%減少し、その後は徐々に減少して3時間で平均38%減少した。

2) 同時に測定した血圧は、血腫注入後早期には前値よりやや下降したが、1時間目頃には回復の傾向があつた。しかしその後再び下降し、3時間後は平均18%下降した。脈搏は、前値180が血腫注入後より徐々に減少し、3時間で平均140となつた。

3) 脳血流減少の原因としては、頸部交感神経刺激状態、心搏出量の減少、頭蓋内圧の上昇、局所の器質的变化、さらに血圧の下降、血液粘稠度の増加等多くの因子が関係しているが、それら個々の因子が約40%の脳血流量減少の主因とはならず、それら諸因子が互に相働いたためと思われる。しかし特に内包付近に血腫を注入したことに、かなり特異的な反応を示して脳血流量の著しい減少をきたしたものと考えられる。殊に脳幹部を支配する椎骨動脈血流量が血腫注入直後急激に減少することは、臨床的にも意義深く、脳幹部が貧血に対して比較的抵抗力があるといつても、高度の循環障害におちいつた場合には、生命の維持と後遺症発生にとって甚だ不利な条件となる。

4) 酸素消費量は、血腫注入3時間後平均40%と高度に減少し、明らかに脳代謝障害を認めたが、酸素摂取率には増加例と減少例があつた。前者は脳血流減少に対する生体防禦反応により、脳細胞機能が正常または亢進した状態であり、後者は脳細胞機能が血腫注入3時間目にして既に障害されたものと思われる。

いずれにしても、脳血流障害と呼吸障害による酸素供給量の減少、即ち循環性代謝障害が主体で、細胞内代謝障害がその一端になつているものとみられる。

5) 内包付近に血腫を注入し、約2時間後脳血流量が減少してから血腫を除去したところ、その1時間後には脳血流量は約20%増加した。

6) 脳出血に起因する脳循環障害の治療対策として検索した脳血管拡張剤の中では、血圧の力を借りずに脳血流量を高度に増す点で塩酸ババベリンが最もすぐれていた。しかしカリクレイン、ニコチン酸アミドも脳血流量を増加させる効果が得られた。5%炭酸ガス吸入、星状神経節両側切除に際しても、血圧変動が少ないにも拘らず脳血流量が増加したので、時期さえ選べば有効に使用し得ることを確認した。

しかし血流増加が高度で且つ永久的であり、しかも急性期にも行なえることを考えて血腫除去手術が最も有効であつた。

稿を終るにあたり、終始御懇切なる御指導、御校閲を賜つた恩師光野孝雄教授に深甚なる謝意を捧げると

ともに、種々御教示を戴いた金谷春之助教授、協同研究者として日夜勞を共にした小野勢津男学兄ならびに教室員各位の御協力に感謝致します。

(本論文の要旨は、昭和39年4月、第64回日本外科学会総会特別講演の一部として光野教授により発表した)。

文 献

- 1) 相沢豊三：脳循環と脳卒中。診断と治療，44：20，1956。
- 2) 新城之介他：脳卒中 昏睡時の脳循環及び脳代謝。神研の進歩，1：198，1956。
- 3) 光野孝雄他：高血圧性脳出血に対する脳手術について—私共の症例とその成績を中心として—日医事新報，No. 1976，29，1961。
- 4) 光野孝雄：高血圧性脳出血の外科。日医事新報，No. 2115，7，1964。
- 5) 光野孝雄：脳卒中外科治療の現況。治療，44：1779，1962。
- 6) Kety, S. S. & Schmidt, C. F. : The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man : Theory, procedure and normal values. J. Clin. Invest., 27 : 476, 1948.
- 7) 相沢豊三：脳循環の諸問題。金原出版。東京，1956。
- 8) Ingvar, D. H. & Lassen, N. A. : Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. Lancet, 2 : 806, 1961.
- 9) Kurusu, M. et al : On the regional peculiarity of the brains circulatory response under various influences, especially of shock. Jap. Circul. J., 21 : 264, 1957.
- 10) 北野正躬：脳循環の部位的特異性—ガレン氏静脈の血流動態測定による実験的研究—日外会誌，61：387，1960。
- 11) Kety, S. S. et al : Estimation of regional circulation in the brain by uptake of an inert gas. Fed. Proc., 14 : 85, 1955.
- 12) Sokoloff, L. et al : Normal value for regional blood flow in cat's brain. Fed. Proc., 14 : 142, 1955.
- 13) Lassen, N. A. & Ingvar, D. H. : Regional cerebral blood flow measurement in man. Arch. Neurol., 9 : 615, 1963.
- 14) Skinhoj, E. et al. : Cerebellar blood flow in man. Arch. Neurol., 10 : 464, 1964.
- 15) 来須正男：脳血行の部位的特異性に就いて。脳と神，7：365，1955。
- 16) 金谷春之他：私共の実験的脳出血作成法—急性期病生理の究明を目的として—臨床外科に投稿中。
- 17) 相沢豊三，滝塚久志：N₂O法による脳循環研究

- 18) 勝木司馬之介他：脳循環に関する研究(第2報)
〔脳血流の部位的特異性に就いて〕 日雑誌, **23**
: 433, 1959.
- 19) Aizawa, T. & Hamaya, S. : Cerebral sclerosis
and cerebral circulation. Jap. Heart J., **2** : 133,
1961.
- 20) Ruben, J. E. & Mayer, R. A. : Is stellate ganglion
block of value in stroke? JAMA., **153** : 1002,
1953.
- 21) 今立俊雄：Rheograph による脳循環の研究，特
に各種薬剤の影響について。久留米医学会誌, **23**
: 6849, 1960.
- 22) Forbes, H. S. & Wolff, H. G. : Cerebral circu-
lation III. The vasomotor control of cerebral
vessels. Arch. Neurol. Psychiat., **19** : 1057, 1928.
- 23) Shenkin, H. A. & Novak, D. : The control of
the cerebral circulation. JAMA., **178** : 390, 1961.
- 24) Adams, R. D. : Mechanism of apoplexy as de-
termined by clinical and pathological correlation.
J. Neuropath. & exper. Neurol., **13** : 1, 1954.
- 25) Kety, S. S. et al. : The effects of increased in-
tracranial pressure on cerebral circulatory func-
tions in man. J. Clin. Invest., **27** : 493, 1948.
- 26) Wolff, H. G. & Forbes, H. S. : The cerebral
circulation IV. The action of hypertonic solu-
tions. Arch. Neurol. & Psychiat., **20** : 73, 1928.
- 27) 小野勢津男：高血圧性脳出血の肺機能に及ぼす
影響に関する実験的研究，未発表。
- 28) 岡嶋 透：血圧調節中枢に関する実験的研究。
医学研究, **25** : 2225, 1955.
- 29) Shenkin, H. G. et al. : The acute effects on the
cerebral circulation of the reduction of increased
intracranial pressure by means of intravenous
glucose or ventricular drainage. J. Neurosurg.,
5 : 466, 1948.
- 30) 吉野良平：髄液圧亢進時における脳循環の研
究。精神誌, **58** : 721, 1956.
- 31) Ferris, E. B. Jr. : Objective measurement of
relative intracranial blood flow in man. Arch.
Neurol. Psychiat., **46** : 377, 1941.
- 32) 工藤市雄：脳腫瘍と脳循環。日外会誌, **57**
: 1252, 1956.
- 33) Cushing, H. : Concerning a definite regulatory
mechanism of the vasomotor centre which con-
trols blood pressure during cerebral compression.
Bull. Johns Hopkins Hosp., **12** : 290, 1901.
- 34) Nosik, W. A. : Stellate ganglion block in cere-
brovascular accidents. Ann. Int. Med., **35** : 409,
1951.
- 35) Finesinger, J. & Putnam, J. J. : Cerebral circu-
lation XXIII. Induced variation in volume flow
through the brain perfused at constant pressure.
Arch. Neurol. Psychiat., **30** : 775, 1933.
- 36) Mchedlishvili, G. I. : Vascular mechanisms per-
taining to the intrinsic regulative of the cerebral
circulation. Circulation, **30** : 597, 1964.
- 37) Sakakibara, S. et al. : Brain circulation in the
acquired heart diseases. Jap. Circul. J., **20** : 345,
1956.
- 38) 横松文平：心不全に於ける脳循環。慶応医学,
32 : 402, 1955.
- 39) Scheinberg, P. & Jayne, H. W. : Factors influenc-
ing cerebral blood flow and metabolism. Circu-
lation, **5** : 225, 1952.
- 40) 相沢豊三，長谷川恒雄：脳血管障害の成因と治
療。南山堂，東京，1962.
- 41) Wolff, H. G. : The cerebral circulation XIa.
The action of acetylcholine. Arch. Neurol.
Psychiat., **22** : 686, 1929.
- 42) Patterson, J. L. et al. : Threshold of response in
blood carbon dioxide. J. Clin. Invest., **34** : 1857,
1955.
- 43) 田崎義昭，後藤文男：脳循環の化学的調節機
序。呼吸と循, **10** : 586, 1962.
- 44) Lennox, W. G. & Gibbs, E. L. : The blood flow
in the brain and the leg of man, and the chan-
ges induced by alteration of blood gases. J.
Clin. Invest., **11** : 1155, 1932.
- 45) 新城之介：討論：2, 3 の意識障害状態における
脳循環について。精神誌, **59** : 951, 1957.
- 46) 高山祿郎，他：脳外傷，特にその早期に於ける
脳循環（上矢状洞の血流動態に関する実験的研
究）（脳と神, **12** : 285, 1960.
- 47) 相沢豊三：脳循環からみた意識障害。精神誌,
59 : 943, 1957.
- 48) 相沢豊三，田崎義昭：意識障害と脳循環及び代
謝，日医事新報, **1648** : 3, 1955.
- 49) Fazekas, J. F. & Bessman, A. N. : Coma me-
chanisms. Am. J. Med., **15** : 804, 1953.
- 50) 小島一夫：未発表
- 51) Cushing, H. : The blood pressure reaction of
acute cerebral compression. Am. J. M. Sc., **125**
: 1017, 1903.
- 52) 真島恵吉：卒中後遺症に於ける脳循環及び代謝
の研究。日内会誌, **44/2** : 1102, 1956.
- 53) Shenkin, H. A. : Effects of various drugs upon
cerebral circulation and metabolism of man. J.
appl. Physiol., **3** : 465, 1951.
- 54) Jayne, H. W. et al. : The effect of intravenous
papaverine hydrochloride on the cerebral circu-
lation. J. Clin. Invest., **31** : 111, 1952.
- 55) Sokoloff, L. : The action of drugs on the cere-
bral circulation. Pharmacol. Rev. **II**, 1, 1959.
- 56) Russek, H. I. & Zohman, B. L. : Papaverine in
cerebral angiospasm (Vascular encephalopathy)
JAMA., **136** : 930, 1948.
- 57) Cooper, I. S. & Morello, A. : Intracarotid in-
jection of papaverine in cases of cerebrovascular

- thrombosis. *J. Neurosurg.*, **10** : 331, 1953.
- 58) Aizawa, T. et al. : The effects of metabolic activators on the experimental cerebrovascular disease. *Jap. Circul. J.* **27** : 783, 1963.
 - 59) Scheinberg, P. : The effect of nicotinic acid on the cerebral circulation with observations on extracerebral contamination of cerebral venous blood in the nitrous oxide procedure for cerebral blood flow. *Circulation*, **1** : 1148, 1950.
 - 60) 新城之介他：脳循環および代謝に関する研究（第6報），ニコチン酸の脳循環諸量に及ぼす影響。精神誌，**58** : 406, 1956.
 - 61) 岸上清也：脳血行に関する研究。脳と神，**4** : 236, 1952.
 - 62) 相沢豊三他：高血圧症及び卒中後遺症に於ける脳循環。日内会誌，**42** : 377, 1953.
 - 63) Bronk, D. W. & Gesell, R. : The regulation of respiration. Effect of carbon dioxide, sodium bicarbonate and sodium carbonate on the carotid and femoral flow of blood. *Amer. J. Physiol.*, **82** : 170, 1927.
 - 64) Kety, S. S. & Schmidt, C. F. : The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.*, **27** : 484, 1948.
 - 65) Novack, P. et al. : The effects of carbon dioxide inhalation upon the cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in vascular disease. *J. Clin. Invest.*, **32** : 696, 1953.
 - 66) 竹内一夫，佐野圭司：炭酸ガス，酸素吸入療法。脳と神，**7** : 9, 1955.
 - 67) Principe, U. : Stellate ganglion block in treatment of hemiplegia secondary to cerebral thrombosis and embolism. cited by *JAMA.*, **154** : 96, 1954.
 - 68) Gilbert, N. C. & de Takats, G. : Emergency treatment of apoplexy. *JAMA.*, **136** : 659, 1948.
 - 69) Amyes, E. W. & Perry, S. M. : Stellate ganglion block in the treatment of acute cerebral thrombosis and embolism. *JAMA.*, **142** : 15, 1950.
 - 70) Hormel, M. H. et al : The effect of bilateral stellate ganglion block on the cerebral circulation in normotensive and hypertensive patients. *J. Clin. Invest.*, **28** : 415, 1949.
 - 71) Shenkin, H. A. et al. : The effects of bilateral stellectomy upon the cerebral circulation of man. *J. Clin. Invest.*, **30** : 90, 1951.
 - 72) Mackey, W. A. & Scott, L. W. : Treatment of apoplexy by infiltration of the stellate ganglion with novocain. *Brit. Med. J.* **2** : 1, 1938.
 - 73) 村上治郎：質問に対する返答，日医事新報，No. **1419**, 1882, 1951.
 - 74) Denny-Broun, D. : Recurrent cerebrovascular symptoms of vasospasm. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **67** : 117, 1952.
 - 75) 小松 寿：急性肺水腫の実験的研究，特に脱血還血に際する肺循環並びに肺淋巴変動及びそれに及ぼす交感神経遮断の影響に関して。日外会誌，**65** : 1225, 1964.